

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PCTORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 31/195, 31/19, 31/13	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/47134 (43) Date de publication internationale: 23 septembre 1999 (23.09.99)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/00545 (22) Date de dépôt international: 11 mars 1999 (11.03.99) (30) Données relatives à la priorité: 98/03155 13 mars 1998 (13.03.98) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LABORA-TOIRES JACQUES LOGEAI (SOCIÉTÉ ANONYME) [FR/FR]; 71, avenue du Général de Gaulle, F-92137 Issy-les-Moulineaux Cedex (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BOUYSSOU, Thierry [FR/FR]; 19, rue de Crespières, F-78650 Beynex (FR). BIOSA, Serge [FR/FR]; 11, allée de l'Îlot des Lacs, F-78200 Mantes la Jolie (FR). SETTEMBRE, Pierre-André [FR/FR]; 14, rue Jean Macé, F-78800 Houilles (FR). JEAN-PETIT, Christian [FR/FR]; 16c, rue François Debergue, F-78380 Bougival (FR). (74) Mandataires: DEMACHY, Charles etc.; Grosset-Fournier & Demachy, 20, rue Maubeuge, F-75009 Paris (FR).		(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont requies.</i>

(54) Title: KETO ACID SALTS AND AMINE DERIVATIVES, AND THEIR USE FOR PREPARING MEDICINES**(54) Titre:** SELS DE CETOACIDES ET DE DERIVES AMINES, ET LEUR UTILISATION POUR LA PREPARATION DE MEDICAMENTS**(57) Abstract**

The invention concerns the use of compounds of general formula (I): $(X)_{n1}.Y.(Z)_{n2}$ wherein $n1$ and $n2$ represent 0 or 1; X represents a natural amino acid, in particular an amino acid selected among ornithine, arginine, lysine, histidine or glutamine; Y represents a keto acid of formula (II): $R-CO-COOH$ wherein R represents $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2-COOH$, $-(CH_2)_3-COOH$; Z represents: a natural amino acid selected in particular among ornithine, arginine, lysine, histidine or glutamine; or a polyamine selected in particular among cadaverine, putrescine, spermidine, spermine or agmatine. Said compounds are useful for preparing a medicine for treating human or animal pathologies wherein are involved silent neurons, such as pathologies of the digestive tract, the bladder and the biliary ducts.

(57) Abrégé

L'invention a pour objet l'utilisation des composés de formule générale (I) suivante: $(X)_{n1}.Y.(Z)_{n2}$ dans laquelle: $n1$ et $n2$ représentent 0 ou 1, X représente un aminoacide naturel, notamment un aminoacide choisi parmi l'ornithine, l'arginine, la lysine, l'histidine, ou la glutamine, Y représente un cétoacide de formule (II) suivante: $R-CO-COOH$ dans laquelle R représente $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2-COOH$, $-(CH_2)_3-COOH$, Z représente: un aminoacide naturel, notamment un aminoacide choisi parmi l'ornithine, l'arginine, la lysine, l'histidine, ou la glutamine, ou, une polyamine choisie notamment parmi la cadavérine, la putrescine, la spermidine, la spermine ou l'agmatine, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de pathologies humaines ou animales dans lesquelles sont impliqués les neurones silencieux, telles que les pathologies du tube digestif, de la vessie et des voies biliaires.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne						

SELS DE CETOACIDES ET DE DERIVES AMINES, ET LEUR UTILISATION POUR LA PREPARATION DE MEDICAMENTS

5 La présente invention a pour objet des sels de cétoacides et de dérivés aminés, ainsi que leur utilisation pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées au traitement de pathologies dans lesquelles sont impliqués les neurones silencieux.

10 Le message nociceptif résulte de l'activation intense des terminaisons libres (nocicepteurs) des fibres C et A δ qui dans les conditions physiologiques participent à la régulation du fonctionnement des organes. Ces fibres sont contenues dans les tissus cutanés, musculaires, articulaires ainsi que dans la paroi des viscères.

15 Dans le tube digestif ainsi que dans la vessie et les voies biliaires, cette structure nerveuse cohabite avec une population de neurones "silencieux" (Mayer, E.A. ; Gebhart, G.F. ; Gastroenterology, 1994, 107, 271-293) dont l'expression n'apparaît qu'en présence d'une lésion inflammatoire ou nerveuse.

20 Ce mécanisme physiopathologique a inspiré la mise en place du modèle de distension du côlon préalablement irrité à l'acide acétique 1 % chez le rat. Ce modèle est donc représentatif des douleurs d'origine digestive et est utilisé notamment pour la mise en évidence de composés actifs dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable (SII). Le SII est caractérisé par la présence de douleurs abdominales. Les patients atteints de cette pathologie présentent un seuil de sensibilité digestive abaissé.

25 La morphine est active sur le modèle de distension colique alors que les analgésiques classiques (AINS, aspirine, paracétamol) sont inactifs sur le test. Ils sont en revanche actifs sur le "writhing test" (modèle de douleur viscérale dans laquelle ne sont pas impliqués les neurones silencieux) qui est réalisé par injection intrapéritonéale de phénylbenzoquinone ou d'acide acétique à 3 % chez le rat ou la
30 souris. La morphine est donc capable de modifier la réactivité des nocicepteurs silencieux, ce que ne peuvent pas faire les AINS.

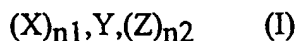
35 De façon analogue l'ornithine, décrite dans le brevet JP 043 05524 en tant qu'analgésique, est active sur le "writhing test" à 500 et 1 000 mg/kg par voie intraveineuse sur la souris. Elle est également active sur un test de douleur somatique dans laquelle ne sont pas impliqués les neurones silencieux (Kawabata, Atsugumi et coll., Eur. J. Pharmacol., 1996, 296 (1), 23-31), à des doses situées entre 300 et 1 000 mg/kg par voie sous-cutanée sur le rat.

Par contre, elle est inactive sur le modèle de distension colique chez le rat à des doses de 1 à 20 mg/kg par voie orale (tableau I). L'ornithine n'est donc pas capable de modifier la réactivité des nocicepteurs silencieux à ces doses.

Par ailleurs, J. Goldhill et coll. (Gastroenterology, Avril 1996, 110 (4), abstract A916) ont montré que la glutamine était active sur le test de distension colique à la dose de 6 mg/kg par voie rectale chez le rat (administration locale sur la muqueuse colique irritée).

Enfin l' α -cétoglutarate de di-ornithine est utilisé en thérapeutique (brevet français n°3 533 M) pour améliorer le métabolisme protéique de sujets dénutris. Il est également connu comme stimulant hormonal (hormone de croissance et insuline) et stimulant de la croissance cellulaire.

La présente invention découle de la mise en évidence par les Inventeurs, du fait que des sels de formule générale (I) :



dans laquelle :

X est un acide aminé ;

Y est un cétoacide ;

Z est un acide aminé ou une polyamine,

n_1 et n_2 représentent 0 ou 1, sous réserve que lorsque $n_1 = 0$ alors $n_2 = 1$, et que lorsque $n_2 = 0$ alors $n_1 = 1$,

ont la propriété d'augmenter le seuil de perception de la douleur digestive et par conséquent sont capables de modifier la réactivité des nocicepteurs silencieux à partir de 1 mg/kg par voie orale.

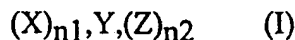
Cette mise en évidence est d'autant plus inattendue que les cétoacides testés séparément sont inactifs. Les amino-acides testés séparément sont également inactifs ou actifs à des doses supérieures (voir tableau I ci-après).

L'activité de ces sels n'est pas due au cétoacide seul ou à l'acide aminé seul, mais à une synergie entre ces deux types de composés.

Ainsi, à titre d'illustration, le tableau I, fait nettement apparaître que :

- les comparateurs 1 et 2 sont inactifs alors que les composés des exemples 1 et 2 (sels entre les comparateurs 1 et 2) sont actifs dès 1 mg/kg ;
- le comparateur 3 est inactif alors que le composé de l'exemple 6 (sel entre les comparateurs 3 et 2) est actif également dès 1 mg/kg ;
- le comparateur 4 est actif à 10 mg/kg alors que le composé de l'exemple 5 (sel entre les comparateurs 1, 2 et 4) est actif dès 1 mg/kg ;
- le comparateur 5 n'est actif qu'à 20 mg/kg alors que les composés des exemples 3 (sels des comparateurs 1 et 5) et 4 (sels des comparateurs 1, 2 et 5) sont actifs dès 10 mg/kg.

La présente invention a pour objet l'utilisation de composés de formule générale (I) suivante :



dans laquelle :

- n_1 et n_2 représentent 0 ou 1, sous réserve que lorsque $n_1 = 0$ alors $n_2 = 1$, et que lorsque $n_2 = 0$ alors $n_1 = 1$,

- X représente un aminoacide naturel, sous réserve que lorsque $n_2 = 0$ alors X représente un aminoacide basique tel que :

- l'ornithine,
- l'arginine,
- la lysine,
- ou, l'histidine,

- Y représente un cétoacide de formule (II) suivante :



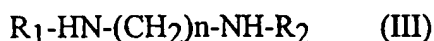
dans laquelle R représente un groupe alkyle ou acide alcanoïque, substitué ou non, d'environ 1 à environ 10 atomes de carbone, notamment un cétoacide de formule (II) dans laquelle lorsque R représente :

- $-CH_3$, ledit cétoacide est l'acide pyruvique,
- $-CH_2-CH_3$, ledit cétoacide est l'acide α -cétobutyrique,
- $-CH(CH_3)_2$, ledit cétoacide est l'acide α -cétisovalérique,
- $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, ledit cétoacide est l'acide α -ceto β -méthylvalérique,
- $-CH_2-CH(CH_3)_2$, ledit cétoacide est l'acide α -cétisocaproïque,
- $-(CH_2)_2-COOH$, ledit cétoacide est l'acide α -cétoglutarique,
- $-(CH_2)_3-COOH$, ledit cétoacide est l'acide α -cétoadipique,

- Z représente :

• un aminoacide naturel, notamment un aminoacide choisi parmi l'ornithine, l'arginine, la lysine, l'histidine, ou la glutamine,

• ou, une polyamine comprenant au moins deux fonctions amines primaires, secondaires ou tertiaires, espacée par une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée d'environ 3 à 10 atomes de carbone, notamment une polyamine de formule (III) suivante :



dans laquelle :

. n représente un nombre entier compris entre 4 et 5, et

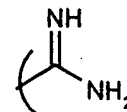
* lorsque $n = 4$,

.. R_1 et R_2 représentent H,

.. ou, R_1 représente H et R_2 représente $(CH_2)_3NH_2$,

* lorsque $n = 5$,

.. R_1 et R_2 représentent H,



.. ou, R_1 représente H et R_2 représente un groupe de formule

notamment une polyamine choisie parmi la cadavérine, la putrescine, la spermidine, la spermine ou l'agmatine,

pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de pathologies humaines ou animales dans lesquelles sont impliqués les neurones silencieux, telles que les pathologies du tube digestif, de la vessie et des voies biliaires.

Il est bien entendu que les composés de formule (I) susmentionnée résultent de la formation de liaisons ioniques principalement, et en aucun cas de liaisons covalentes, entre les différents constituants X, Y ou Z. Par conséquent, l'ordre d'apparition de ces différents constituants dans la formule (I) n'a pas de signification particulière, et cette formule (I) doit être comprise comme comprenant aussi bien les composés de formule $(X)_{n1}, Y, (Z)_{n2}$, que ceux de formule $(Z)_{n2}, Y, (X)_{n1}$; $(X)_{n1}, (Z)_{n2}, Y$; $(Z)_{n2}, (X)_{n1}, Y$; $Y, (X)_{n1}, (Z)_{n2}$; $Y, (Z)_{n2}, (X)_{n1}$.

Avantageusement, l'invention a pour objet l'utilisation susmentionnée de composés de formule (I) telle que définie ci-dessus, dans laquelle Y représente un cétoacide choisi parmi l'acide α -cétoglutarique, ou l'acide α -cétobutyrique.

L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation susmentionnée, de composés de formule (I) dans laquelle :

- $n_1 = 1$, et $n_2 = 0$ ou 1,

- X représente un acide aminé choisi parmi l'ornithine, l'arginine ou la glutamine,

- Y représente un cétoacide choisi parmi l'acide α -cétoglutarique, ou l'acide α -cétobutyrique,

- et, lorsque $n_2 = 1$, Z représente :

. un acide aminé naturel, notamment l'ornithine, l'arginine ou la glutamine,

. ou une polyamine de formule (III) susmentionnée, telle que la cadavérine, la putrescine, la spermidine, la spermine ou l'agmatine.

Des composés de formule (I) dans laquelle $n_1 = 1$, et $n_2 = 0$, particulièrement préférés pour leur utilisation dans le cadre de la présente invention, sont ceux pour lesquels :

- X représente l'ornithine et Y représente l'acide α -cétoglutarique, à savoir l' α -cétoglutarate de mono-ornithine,

- X représente l'ornithine et Y représente l'acide α -cétobutyrique, à savoir l' α -cétobutyrate de mono-ornithine,

ou ceux pour lesquels :

- X représente l'arginine et Y représente l'acide α -cétobutyrique, à savoir l' α -cétobutyrate d'arginine,

- X représente la lysine et Y représente l'acide α -cétobutyrique, à savoir l' α -cétobutyrate de lysine,

- X représente l'histidine et Y représente l'acide α -cétobutyrique, à savoir l' α -cétobutyrate d'histidine,

- X représente l'arginine et Y représente l'acide α -cétio-isocaproïque, à savoir l' α -cétio-isocaproate d'arginine,

- X représente l'ornithine et Y représente l'acide α -cétio-isocaproïque, à savoir l' α -cétio-isocaproate d'ornithine,

- X représente l'ornithine et Y représente l'acide α -cétio- β méthylvalérique, à savoir l' α -cétio- β méthylvalérate d'ornithine,

- X représente l'arginine et Y représente l'acide α -cétio- β méthylvalérique, à savoir l' α -cétio- β méthylvalérate d'arginine,

- X représente l'arginine et Y représente l'acide α -cétio-isovalérique, à savoir l' α -cétio-isovalérate d'arginine,

- X représente l'ornithine et Y représente l'acide α -cétio-isovalérique, à savoir l' α -cétio-isovalérate d'ornithine.

Des composés de formule (I) dans laquelle $n_1 = 1$, et $n_2 = 1$, particulièrement préférés pour leur utilisation dans le cadre de la présente invention, sont ceux pour lesquels :

- X représente l'ornithine, Y représente l'acide α -cétoglutarique, et Z représente l'ornithine, à savoir l' α -cétoglutarate de di-ornithine,

- X représente l'arginine, Y représente l'acide α -cétoglutarique, et Z représente l'arginine, à savoir l' α -cétoglutarate de di-arginine,

- X représente l'ornithine, Y représente l'acide α -cétoglutarique, et Z représente l'arginine, à savoir l' α -cétoglutarate d'ornithine et d'arginine,

- X représente l'ornithine, Y représente l'acide α -cétoglutarique, et Z représente la glutamine, à savoir l' α -cétoglutarate d'ornithine et de glutamine,

- X représente l'ornithine, Y représente l'acide α -cétoglutarique, et Z représente la spermidine, à savoir l' α -cétoglutarate d'ornithine et de spermidine.

De préférence, le composé utilisé dans le cadre de la présente invention est l' α -cétoglutarate de di-ornithine.

L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation susmentionnée, de composés de formule (I) dans laquelle :

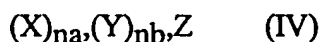
- lorsque $n_1 = 1$, X représente un aminoacide naturel, tel que l'ornithine, l'arginine ou la glutamine,

- Y représente un cétoacide choisi parmi l'acide α -cétoglutarique, ou l'acide α -cétobutyrique,

5 - Z représente une polyamine de formule (III) susmentionnée, telle que la cadavérine, la putrescine, la spermidine, la spermine ou l'agmatine.

Un composé de formule (I) dans laquelle $n_1 = 0$, et $n_2 = 1$, particulièrement préféré pour son utilisation dans le cadre de la présente invention, est celui pour lequel Y représente l'acide α -cétoglutarique et Z représente la spermidine, à savoir l' α -cétoglutarate de spermidine.

10 L'invention a également pour objet les composés de formule générale (IV) suivante :



dans laquelle :

15 - n_a et n_b représentent 0 ou 1, sous réserve que lorsque $n_a = 0$ alors $n_b = 1$, et que lorsque $n_b = 0$ alors $n_a = 1$,

- X représente un aminoacide naturel, notamment un aminoacide basique tel que l'ornithine, l'arginine, la lysine, ou l'histidine,

- Y représente un cétoacide de formule (II) susmentionnée,

20 - Z représente une polyamine comprenant au moins deux fonctions amines primaires, secondaires ou tertiaires, espacée par une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée d'environ 3 à 10 atomes de carbone, notamment une polyamine de formule (III) susmentionnée, telle que la cadavérine, la putrescine, la spermidine, la spermine ou l'agmatine.

25 L'invention a plus particulièrement pour objet le composé de formule générale (IV) dans laquelle $n_a = 0$ et $n_b = 1$, Y représente l'acide α -cétoglutarique, et Z représente la spermidine, et correspondant au composé de formule (I) dans laquelle $n_1 = 0$, et $n_2 = 1$, Y représente l'acide α -cétoglutarique et Z représente la spermidine, à savoir l' α -cétoglutarate de spermidine.

30 Avantageusement, les composés tels que décrits ci-dessus se présentent sous forme de sels entre deux constituants X et Y, ou Y et Z, ou entre les trois constituants X, Y et Z.

La proportion en poids des différents constituants est de préférence comprise entre 0,8 et 1,2, de sorte que la somme des proportions de chacun des constituants est égale à 2 dans un sel entre deux constituants X et Y, ou Y et Z, ou est égale à 3 dans un sel entre trois constituants X, Y et Z.

35 Avantageusement, la proportion susmentionnée des différents constituants est comprise entre 0,9 et 1,1.

Des composés particulièrement préférés sont ceux au sein desquels les différents constituants X et Y, ou Y et Z, ou X, Y et Z, sont dans un rapport équimolaire, c'est-à-dire que chacun des constituants est dans une proportion en poids de 1, de sorte que la somme des proportions de chacun des constituants est égale à 2 dans un sel entre deux constituants X et Y, ou Y et Z, ou est égale à 3 dans un sel entre les trois constituants X, Y et Z.

L'invention a plus particulièrement pour objet les composés choisis dans le groupe constitué par l' α -cétobutyrate d'arginine, l' α -cétobutyrate de lysine, l' α -cétobutyrate d'histidine, l' α -cétó-isocaproate d'arginine, l' α -cétó-isocaproate d'ornithine, l' α -cétó- β méthylvalérate d'ornithine, l' α -cétó- β méthylvalérate d'arginine, l' α -cétó- isovalérate d'arginine, et l' α -cétó- isovalérate d'ornithine.

L'invention a également pour objet toute composition pharmaceutique comprenant, à titre de principe actif, un composé de formule (I) décrite ci-dessus, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

L'invention concerne également toute composition pharmaceutique comprenant, à titre de principe actif, une polyamine de formule (III) décrite ci-dessus, et plus particulièrement la cadavérine, la putrescine, la spermidine, la spermine ou l'agmatine, ou un composé de formule (IV) susmentionnée, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention se présentent sous une forme administrable par voie orale, parentérale, ou rectale.

De préférence, les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont caractérisées en ce que la posologie en principe actif est d'environ 0,1 à 50 mg/kg/jour, de préférence 1 à 20 mg/kg/jour par voies orale et rectale, et d'environ 1 μ g/kg/jour à 10 mg/kg/jour par voie parentérale.

Des compositions pharmaceutiques préférées selon l'invention se présentent sous une forme administrable par voie orale, en dose unitaire de 1 mg à 5 g de principe actif par prise et de préférence de 10 mg à 1 g à raison de 1 à 4 prises par jour. Des compositions également préférées selon l'invention se présentent sous une forme administrable par voie parentérale en dose unitaire de 50 μ g à 500 mg de principe actif à raison de 1 à 2 injections par jour.

L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation d'un ou plusieurs composés de formule (I) décrits ci-dessus pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de pathologies humaines ou animales dans lesquelles sont impliqués les neurones silencieux, et plus particulièrement au traitement symptomatique des douleurs associées à ces pathologies.

L'invention a également pour objet l'utilisation des polyamines de formule (III) décrite ci-dessus, et plus particulièrement de la cadavérine, la putrescine, la

(IV) susmentionnée, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des pathologies citées ci-dessus.

Parmi, les pathologies humaines ou animales susmentionnées dans lesquelles sont impliqués les neurones silencieux, susceptibles d'être traitées dans le cadre de la présente invention, on peut citer principalement les pathologies du tube digestif, de la vessie et des voies biliaires, et plus particulièrement les douleurs associées à ces pathologies, dont notamment les douleurs :

- des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux (dyspepsies, syndrome de l'intestin irritable, côlon irritable ...)

- des voies biliaires
- dans la rectocolite hémorragique
- dans la maladie de Crohn
- dans l'ulcère gastrique et duodéal
- dans la gastrite chronique
- dans le cancer colorectal ou gastrique
- dans la gastroentéroentérite et la grippe intestinale
- liées à une pseudo-obstruction intestinale ou colique
- dans l'iléite radique
- post-opératoires digestives ou viscérales
- dans la diarrhée, spasmes, constipations, le mégacôlon, le mégarectum
- des spasmes de la vessie
- de la parésie vésicale.

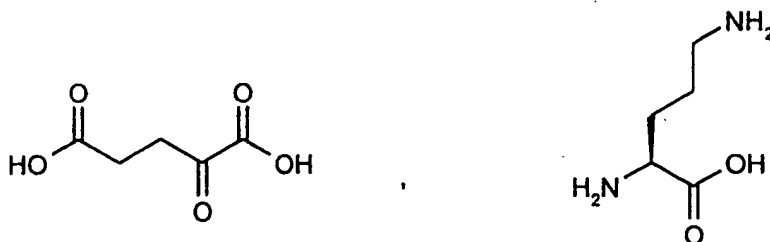
Les composés selon l'invention peuvent être préparés par dissolution des différents constituants sous forme de base dans l'eau. Le sel ainsi obtenu en solution dans l'eau est ensuite précipité au moyen d'un solvant miscible à l'eau tel qu'un alcool (méthanol, éthanol, isopropanol) ou de l'acétone ou de l'acétonitrile puis collecté par filtration. La solution aqueuse peut être également lyophilisée.

Le solide obtenu dans tous les cas peut être purifié par brassage dans un solvant tel que l'éther diéthylique ou l'acétonitrile.

L'invention sera davantage illustrée à l'aide de la description détaillée qui suit de la préparation de composés de l'invention, et de leurs propriétés analgésiques mesurées sur un modèle de distension colique.

I PROCEDES DE PREPARATION

- Exemple 1 : cétooglutarate de mono-ornithine



A une solution d'ornithine base dans 200 ml d'eau (1,1 N dans H₂O, 20 mmoles, 18,2 ml), ajouter l'acide α -cétooglutarique (2,92 g ; 20 mmoles). Congeler la solution et lyophiliser une nuit. Homogénéiser au mortier.

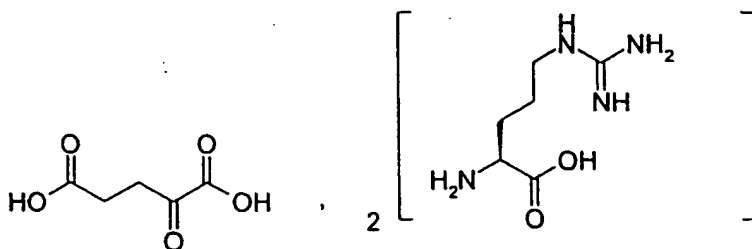
On récupère 4,71 g (85 %) d'une poudre blanche.

RMN (D₂O) : δ 3,75 (t, 1H, CH(NH₂)CO₂H) ; 3,1-2,9 (m, 4H, CH₂NH₂ et CH₂COCO₂H) ; 2,7 (t, 2H, CH₂CO₂H) ; 2-1,6 (m, 4H, CH-CH₂-CH₂)

- Exemple 2 : cétooglutarate de di-ornithine

Synthétisé de la même manière que dans le brevet 3533 M.

- Exemple 3 : cétooglutarate de di-arginine



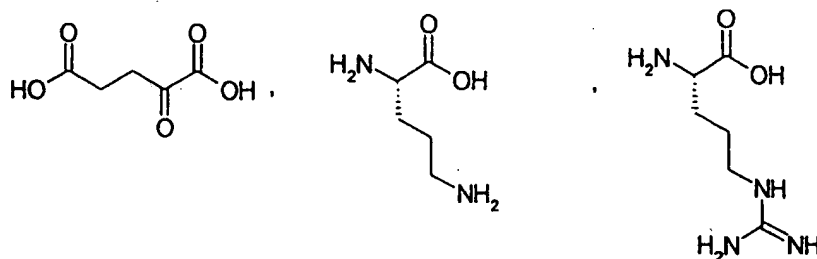
A une solution de L-arginine (10,45 g ; 60 mmoles) dans 500 ml d'eau, ajouter l'acide α -cétooglutarique (4,38 g ; 30 mmoles). Congeler la solution et lyophiliser.

On obtient un mélange sous forme de mousse et de gomme. Prélever la mousse, broyer et tamiser.

On récupère 9,26 g (62 %) de poudre blanche.

RMN (D₂O) : δ 3,75 (t, 1H, CH(NH₂)CO₂H) ; 3,25 (t, 2H, -CH₂NH) ; 3 (t, 1H, CH₂COCO₂H) ; 2,45 (t, 1H, CH₂CO₂H) ; 1,9 (m, 2H, CH₂CH) ; 1,65 (m, 2H, CH₂CH₂NH)

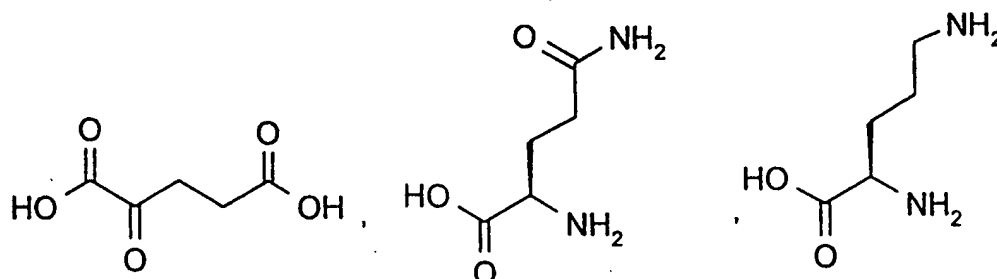
- Exemple 4 : cétoglutarate d'ornithine et d'arginine



5 A une solution d'ornithine base (1,1 N dans H_2O ; 9,1 ml, 10 mmoles) ajouter l'acide α -cétoglutarique (1,46 g, 10 mmoles) puis la L-arginine (1,74 g, 10 mmoles). Additionner 100 ml de méthanol, on obtient une gomme qui est filtrée et reprise dans 100 ml d'éther éthylique filtrée et cristallisée dans 100 ml d'acétonitrile.

10 Filtrer, on récupère 1,53 g d'une poudre jaune (34 %).
 RMN (D_2O) : δ 3,75 (m, 2H, $CH(NH_2)CO_2H$ ornithine et arginine) ; 3,2 (t, 2H, CH_2NH) ; 3 (m, 4H, CH_2NH_2 et CH_2COCO_2H) ; 2,5 (t, 2H, CH_2CO_2H) ; 2-1,5 (m, 8H, CH_2CH ornithine et arginine, $CH_2CH_2NH_2$, CH_2CH_2NH)

15 - Exemple 5 : cétoglutarate d'ornithine et de glutamine



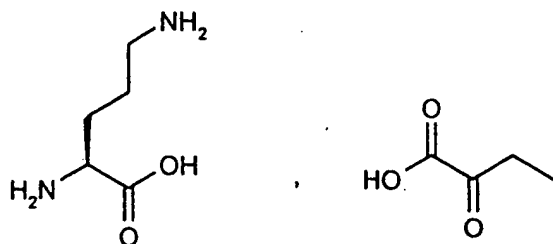
20 Dissoudre la glutamine (58,4 g, 0,4 moles) et l'acide α -cétoglutarique (58,4 g, 0,4 moles) dans 300 ml d'eau. Ajouter une solution d'ornithine à 40 % (117 ml, 0,4 moles). Additionner 500 ml d'éthanol puis placer cette solution à $-18^\circ C$ pour compléter la cristallisation.

Filtrer, laver à l'acétone et sécher sous vide.

On obtient 155 g d'un solide blanc (95 %).

25 RMN (D_2O) : δ 3,75 (m, 2H, $CH(NH_2)CO_2H$ ornithine et glutamine) ; 3 (m, 3,5H, CH_2NH_2 et 1,5 CH_2COCO_2H) ; 2,7 (t, 2H, CH_2CO_2H) ; 2,5 (m, 2,5H, CH_2CONH_2 et 0,5 CH_2CO_2H forme hydrate) ; 2,15 (m, 2,5H, CH_2CH glutamine et 0,5 $CH_2C(OH)_2CO_2H$) ; 1,9 (m, 2H, CH_2CH ornithine) ; 1,8 (m, 2H, $CH_2CH_2NH_2$).

- Exemple 6 : cétobutyrate de mono-ornithine

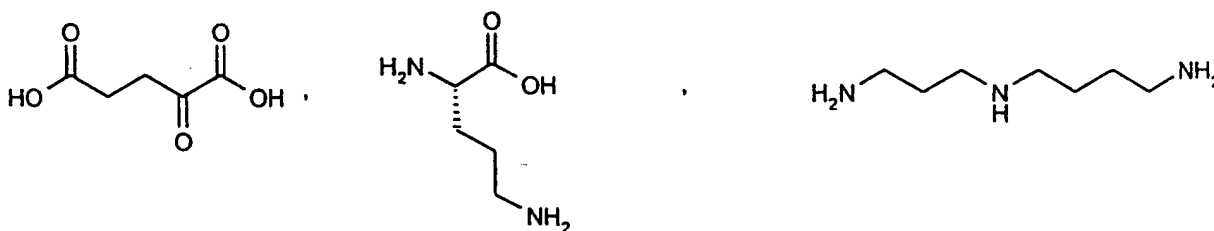


A une solution d'ornithine (1,1 N dans H₂O, 9,1 ml, 10 mmoles) ajouter
5 l'acide α-cétoglutarique (1,02 g, 10 mmoles). Ajouter 190 ml d'acétone, glacer,
filtrer, rincer à l'acétone et sécher sous vide.

On obtient 1,07 g d'un solide blanc (46 %).

RMN (D₂O) : 83,75 (t, 1H, CH(NH₂)CO₂H) ; 3 (t, 2H, CH₂NH₂) ; 2,75 (q,
1,5H, CH₂CH₃) ; 1,9-1,7 (m, 4,5H, CH₂CH et CH₂CH₂CH et 0,5 CH₂CH₃
10 forme hydrate) ; 1,1 (t, 2,5H, CH₃CH₂) ; 0,8 (t, 0,5H, CH₃CH₂ forme hydrate).

- Exemple 7 : cétooglutarate d'ornithine de spermidine

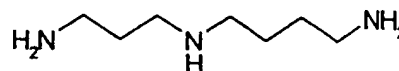
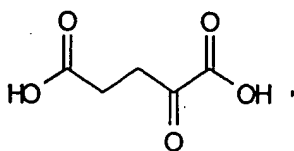


A une solution de L-ornithine base (1,1 N dans H₂O, 9,1 ml, 10 mmoles)
15 ajouter l'acide α-cétoglutarique (1,46 g, 10 mmoles) puis la spermidine (1,45 g, 10
mmoles).

Additionner 100 ml de méthanol et 100 ml d'éther éthylique. On obtient une
20 gomme qui est filtrée et reprise dans l'acétonitrile. On récupère 0,9 g d'un solide
jaune pâle (27 %).

RMN (D₂O) : 86,7 (m, 0,3H, CHCH₂CO₂H forme énol) ; 3,6 (t, 1H,
CH(NH₂)CO₂H) ; 3 (m, 10H, CH₂NH₂ ornithine, CH₂COCO₂H, 4CH₂NH₂ et
4CH₂NH spermidine) ; 2,4 (m, 0,35H, CH₂CO₂H) ; 2,2 (m, 0,75,
25 CH₂C(OH)₂CO₂H) ; 2-1,6(m, 11H, CH₂CH₂CH, CH₂CH₂CH₂NH,
CH₂CH₂NH, CH₂CO₂H).

- Exemple 8 : cétooglutarate de spermidine

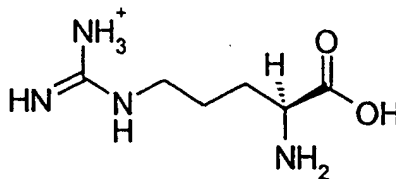
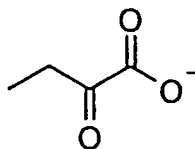


5

Synthétisé de façon extemporanée en mélangeant 116,3 mg (0,8 mmole) de spermidine à 117 mg (0,8 mmole) d'acide α -cétooglutarique dans 50 ml d'eau, ce qui conduit à une solution à 0,16 M.

10

Exemple 9 : cétobutyrate d'arginine



15

A une solution d'acide cétobutyrique (0,5 g ; 4,89 mmoles) dans H₂O (2 ml) ajouter goutte à goutte une solution d'arginine (0,84 g ; 4,89 mmoles) dans H₂O (10 ml) de telle manière que le pH reste inférieur à 7.

Ajouter 75 ml d'acétone, décanter et reprendre l'huile dans CH₃CN. Décanter et reprendre la pâte obtenue de nouveau dans l'acétonitrile. Soniquer, triturer une nuit puis filtrer.

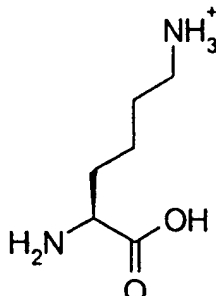
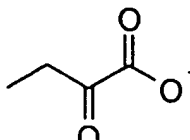
20

On obtient 0,94 g (70 %) d'un solide blanc.

RMN (D₂O) : δ 3,75 (t, 1H, CH(NH₂)CO₂H) ; 3,2 (t, 2H, CH₂NH) ; 2,75 (q, 1,3 H, CH₂CH₃) ; 2-1,5 (m, 4,7 H, CH₂CH et CH₂CH₂CH et 0,7 CH₂CH₃ forme hydrate) ; 1,1 (t, 2,3 H, CH₃CH₂) ; 0,8 (t, 0,7 H, CH₃CH₂ forme hydrate).

25

Exemple 10 : cétobutyrate de lysine

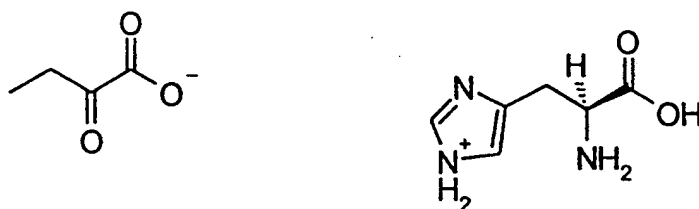


Solubiliser la lysine (1,46 g ; 10 mmoles) et l'acide oxobutyrique (1,02 g ; 10 mmoles) dans 5 ml de méthanol. Ajouter de l'acétone, filtrer le précipité.

On obtient 1,36 g (55 %) d'un solide blanc.

RMN (D_2O) : δ 3,7 (t, 1H, $CH(NH_2)CO_2H$) ; 2,95 (t, 1,7 H, CH_2NH_2) ; 2,7 (q, 1,2 H, CH_2CH_3) ; 1,9 – 1,2 (m, 6,5 H, CH_2CH et CH_2CH_2CH et $CH_2CH_2CH_2CH$ et CH_2CH_3 forme hydrate) ; 1 (t, 1,8 H, CH_3CH_2) ; 0,8 (t, 0,4 H, CH_3CH_2 forme hydrate).

Exemple 11 : cétobutyrate d'histidine

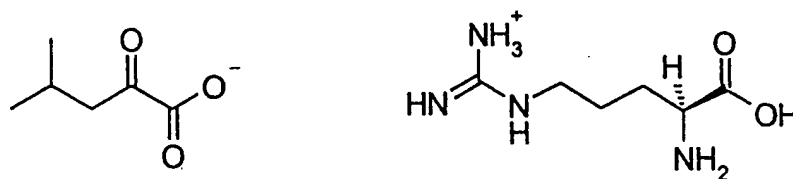


Synthétisé de la même manière que l'exemple 9.

On obtient 1,14 g (90 %) d'un solide blanc.

RMN (D_2O) : δ 8,45 (s, 1H, $CH(N)NH$) ; 7,3 (s, 1H, $CH(C)NH$) ; 4 (t, 2H, $CH(NH_2)CO_2H$) ; 3,3 (dd, 2H, CH_2CH) ; 2,7 (q, 1,4 H, CH_2CH_3) ; 1,7 (q, 0,15H, CH_2CH_3 forme hydrate) ; 1,05 (t, 2,2 H, CH_2CH_3) ; 0,8 (t, 0,3 H, CH_2CH_3 forme hydrate).

Exemple 12 : α -céto-isocaproate d'arginine



Synthétisé de la même manière que l'exemple 9.

On obtient 1,07 g (72 %) d'un solide blanc.

RMN (D_2O) : δ 3,75 (t, 1H, $CH(NH_2)CO_2H$) ; 3,2 (t, 2H, CH_2NH) ; 2,6 (d, 2H, CH_2CO) ; 2,05 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$) ; 1,9 – 1,5 (m, 4H, $CHCH_2CH_2$) ; 0,9 (d, 6H, $(CH_3)_2CH$).

Exemple 13 : α -céto-isocaproate d'ornithine



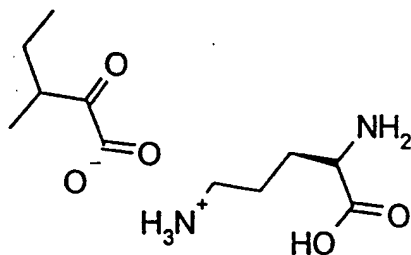
Préparer une solution d' α -céto-isovalérique acide (0,65 g ; 5 mmoles) dans de l'ornithine base (5,95 ml, 111 g/l d' H_2O). Concentrer au tiers du volume et ajouter 20 ml d'acétone.

Filtrer le précipité.

5 On obtient 1,07 g (82 %) d'un solide blanc.

RMN (D_2O) : δ 3,75 (t, 1H, $CH(NH_2)CO_2H$) ; 3 (t, 2H, CH_2NH_2) ; 2,6 (d, 1H, CH_2CO) ; 2,1 (m, 1H, $CHCH_2CO$) ; 1,9-1,6 (m, 4H, $CHCH_2CH_2$) ; 0,9 (d, 6H, $(CH_3)_2CH$).

10 Exemple 14 : α -céto - β méthylvalérate d'ornithine



15 Préparer une solution d'acide α -céto - β méthylvalérique (0,65 g ; 5 mmoles) et d'ornithine base (5,95 ml, 111 g/l H_2O).

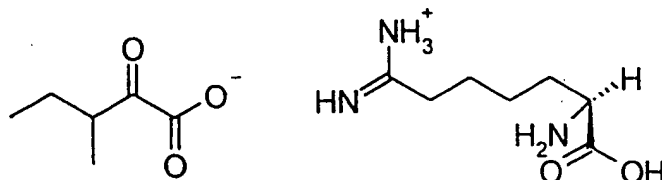
Concentrer au tiers du volume et ajouter 60 ml d'acétone.

Filtrer le précipité.

On obtient 1,03 g (78 %) d'un solide blanc.

20 RMN (D_2O) : δ 3,75 (t, 1H, $CH(NH_2)CO_2H$) ; 3,05 (t, 2H, CH_2NH_2) ; 2,9 (m, $CHCO$) ; 1,9 (m, 2H, $CHCH_2$) ; 1,85 – 1,4 (m, 4H, $CH_2CH_2NH_2$ et CH_3CH_2) ; 1,1 (d, 3H, CH_3CH) ; 0,9 (t, 3H, CH_3CH).

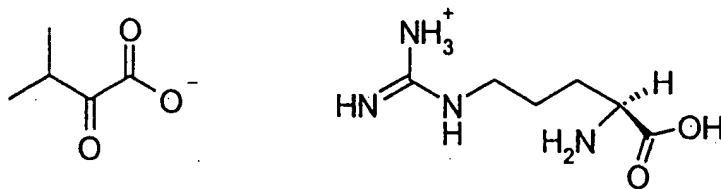
Exemple 15 : α -céto - β méthylvalérate d'arginine



25

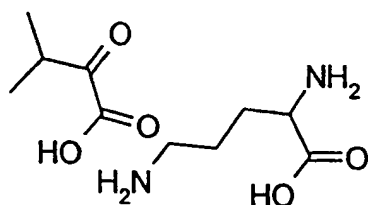
Synthétisé de la même manière que l'exemple 9.

30 RMN (D_2O) : δ 3,7 (t, 1H, $CH(NH_2)CO_2H$) ; 3,2 (t, 2H, CH_2NH) ; 2,9 (m, 1H, $CHCO$) ; 1,9 (m, 2H, $CHCH_2$) ; 1,7-1,4 (m, 4H, $CH_2CH_2NH_2$ et CH_3CH_2) ; 1,1 (d, 3H, CH_3CH) ; 0,9 (t, 3H, CH_3CH_2).

Exemple 16 : α -céto-isovalérate d'arginine

Synthétisé de la même manière que l'exemple 9.

RMN (D_2O) : δ 3,7 (t, 1H, $CH(NH_2)CO_2H$) ; 3,2 (t, 2H, CH_2NH) ; 3(m, 0,9 H, $CH(CH_3)_2$) ; 1,9 – 1,5 (m, 4,1H, CH_2CH_2CH et 0,1 $CH(CH_3)_2$ forme hydrate) ; 1,1 (d, 5,7H, $CH(CH_3)_2$) ; 0,85 (d, 0,3H, $CH(CH_3)_2$ forme hydrate).

Exemple 17 : α -céto-isovalérate d'ornithine

Synthétisé de la même manière que l'exemple 14.

RMN (D_2O) : δ 3,7 (t, 1H, $CH(NH_2)CO_2H$) ; 3 (m, 3H, CH_2NH_2 et $CHCO$) ; 1,95-1,6 (m, 4H, CH_2CH_2CH) ; 1,1 (d, 6H, $CH(CH_3)_2$).

II PHARMACOLOGIE**- Distension colique**

L'activité analgésique a été étudiée sur un modèle de douleur digestive chez le rat vigile. Cette douleur est provoquée par la distension du côlon à l'aide d'un ballonnet.

- Protocole

Les rats mâles Sprague-Dawley d'environ 180 g à jeun depuis la veille sont utilisés. Sous légère anesthésie au fluothane, une sonde intrarectale est introduite à 5 cm de l'anus et 1,5 ml d'acide acétique à 1 % est injecté. Une heure trente après l'irritation, un ballonnet en latex (\varnothing à vide 2 mm, longueur 1 cm) monté sur un cathéter en polyéthylène est introduit dans le côlon sur le site de l'irritation.

Le produit à tester ou le véhicule (eau distillée) est administré per os sous un volume de 1 ml, puis le rat est mis en observation dans un cristalliseur.

La distension du côlon est réalisée 2h30 après l'irritation. Elle est effectuée sous un volume fixe égale à 1,5 ml d'eau distillée. La distension colique provoque une douleur digestive objectivée par des crampes abdominales dont le nombre reflète l'intensité de la douleur. La distension colique est maintenue pendant 10 minutes au cours desquelles les crampes abdominales sont dénombrées.

L'analyse statistique est effectuée à l'aide du test de Dunnett qui compare un même groupe d'animaux véhicule (40) à plusieurs groupes de rats (6 animaux par groupe) ayant reçu les molécules étudiées. Le seuil de signification est fixé à 5 %.

Les molécules sont testées par voie orale à 1-10-20 mg/kg. Elles sont solubilisées dans de l'eau distillée.

Le véhicule utilisé comme placebo se compose d'eau distillée.

Les comparateurs 1 à 5 sont des produits disponibles dans le commerce et sont utilisés tels que, sauf le chlorhydrate d'ornithine qui est relargué par des méthodes connues dans la littérature et stockée en solution dans l'eau.

- Résultats

Vingt à vingt deux crampes abdominales, en moyenne, sont observées pendant les 10 minutes de distension colique chez le groupe de rats véhicule (n = 40 rats).

Les molécules testées diminuent significativement ($p < 0,05$) la douleur digestive lorsque le nombre de crampes abdominales est inférieur ou égal à 15.

Les résultats des composés selon l'invention sont donnés ci-après (tableau I).

Les composés selon l'invention diminuent significativement la douleur digestive.

TABLEAU I

Distension colique chez le rat à 1, 10 et 20 mg/kg p.o.

(nombre moyen de crampes abdominales \pm écart-type)

COMPOSE	PLACEBO (véhicule)	1 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg
Acide α -cétoglutarique Comparateur 1	21 \pm 2	17 \pm 1	17 \pm 4	22 \pm 6
Ornithine, HCl Comparateur 2	22 \pm 4	20 \pm 3	19 \pm 6	18 \pm 6
Acide α -cétobutyrique Comparateur 3	21 \pm 1	19 \pm 2	20 \pm 3	19 \pm 3
Glutamine Comparateur 4	23 \pm 5	21 \pm 2	13* \pm 4	8* \pm 3
Arginine Comparateur 5	20 \pm 1	20 \pm 6	20 \pm 9	13* \pm 6

5

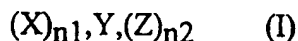
* Statistiquement différent du placebo à p < 0,05 (test de Dunnett)

TABLEAU I (suite)

COMPOSE	PLACEBO (véhicule)	1 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg
Cétoglutarate de mono- ornithine Exemple 1	20 ± 2	11* ± 7	11* ± 9	15* ± 7
Cétoglutarate de di- ornithine Exemple 2	23 ± 5	14* ± 2	9* ± 4	8* ± 3
Cétoglutarate de di- arginine Exemple 3	26 ± 9	17 ± 9	12* ± 4	10* ± 5
Cétoglutarate d'ornithine d'arginine Exemple 4	19 ± 1	18 ± 2	14* ± 9	13* ± 5
Cétoglutarate d'ornithine de glutamine Exemple 5	23 ± 5	11* ± 4	12* ± 5	11* ± 6
Cétobutyrate d'ornithine Exemple 6	22 ± 1	12* ± 5	14* ± 7	8* ± 3
Cétoglutarate d'ornithine de spermidine Exemple 7	21 ± 2	13* ± 2	14* ± 3	9* ± 4
Cétoglutarate de spermidine Exemple 8	18 ± 0,7	8* ± 4	9* ± 4	8* ± 2

REVENDICATIONS

1. Utilisation de composés de formule générale (I) suivante :



dans laquelle :

- n_1 et n_2 représentent 0 ou 1, sous réserve que lorsque $n_1 = 0$ alors $n_2 = 1$, et que lorsque $n_2 = 0$ alors $n_1 = 1$,

- X représente un aminoacide naturel, sous réserve que lorsque $n_2 = 0$ alors X représente un aminoacide basique tel que :

- l'ornithine,
- l'arginine,
- la lysine,
- ou, l'histidine,

- Y représente un cétoacide de formule (II) suivante :



dans laquelle R représente un groupe alkyle ou acide alcanoïque, substitué ou non, d'environ 1 à environ 10 atomes de carbone, notamment un cétoacide de formule (II) dans laquelle lorsque R représente :

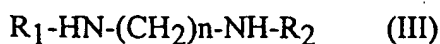
- $-CH_3$, ledit cétoacide est l'acide pyruvique,
- $-CH_2-CH_3$, ledit cétoacide est l'acide α -cétobutyrique,
- $-CH(CH_3)_2$, ledit cétoacide est l'acide α -cétisovalérique,
- $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, ledit cétoacide est l'acide α -cétométhylvalérique,

- $-CH_2-CH(CH_3)_2$, ledit cétoacide est l'acide α -cétosocaproïque,
- $-(CH_2)_2-COOH$, ledit cétoacide est l'acide α -cétoglutarique,
- $-(CH_2)_3-COOH$, ledit cétoacide est l'acide α -cétoadipique,

- Z représente :

- un aminoacide naturel, notamment un aminoacide choisi parmi l'ornithine, l'arginine, la lysine, l'histidine, ou la glutamine,

- ou, une polyamine comprenant au moins deux fonctions amines primaires, secondaires ou tertiaires, espacée par une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée d'environ 3 à 10 atomes de carbone, notamment une polyamine de formule (III) suivante :



dans laquelle :

. n représente un nombre entier compris entre 4 et 5, et

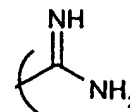
* lorsque $n = 4$,

.. ou, R_1 représente H et R_2 représente $(CH_2)_3NH_2$,

.. ou, R_1 et R_2 représentent $(CH_2)_3NH_2$,

* lorsque $n = 5$,

.. R_1 et R_2 représentent H,



5 .. ou, R_1 représente H et R_2 représente un groupe de formule
notamment une polyamine choisie parmi la cadavérine, la putrescine, la
spermidine, la spermine ou l'agmatine,

pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de pathologies
humaines ou animales dans lesquelles sont impliqués les neurones silencieux,
10 telles que les pathologies du tube digestif, de la vessie et des voies biliaires.

2. Utilisation selon la revendication 1, de composés de formule (I) dans
laquelle :

- $n_1 = 1$, et $n_2 = 0$ ou 1,

15 - X représente un acide aminé choisi parmi l'ornithine, l'arginine ou la
glutamine,

- Y représente un cétoacide choisi parmi l'acide α -cétoglutarique, ou l'acide
 α -cétobutyrique,

- et, lorsque $n_2 = 1$, Z représente :

20 . un acide aminé naturel, notamment l'ornithine, l'arginine ou la
glutamine,

. ou une polyamine de formule (III), telle que la cadavérine, la putrescine,
la spermidine, la spermine ou l'agmatine.

25 3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, de composés de formule (I) dans
laquelle :

- $n_1 = 1$, et $n_2 = 0$,

- X représente l'ornithine et Y représente l'acide α -cétoglutarique, à savoir
l' α -cétoglutarate de mono-ornithine,

30 - X représente l'ornithine et Y représente l'acide α -cétobutyrique, à savoir
l' α -cétobutyrate de mono-ornithine,

- X représente l'arginine et Y représente l'acide α -cétobutyrique, à savoir l' α -
cétobutyrate d'arginine,

- X représente la lysine et Y représente l'acide α -cétobutyrique, à savoir
35 l' α -cétobutyrate de lysine,

- X représente l'histidine et Y représente l'acide α -cétobutyrique, à savoir

- X représente l'arginine et Y représente l'acide α -céto-isocaproïque, à savoir l' α -céto-isocaproate d'arginine,

- X représente l'ornithine et Y représente l'acide α -céto-isocaproïque, à savoir l' α -céto-isocaproate d'ornithine,

5 - X représente l'ornithine et Y représente l'acide α -céto- β méthylvalérique, à savoir l' α -céto- β méthylvalérate d'ornithine,

- X représente l'arginine et Y représente l'acide α -céto- β méthylvalérique, à savoir l' α -céto- β méthylvalérate d'arginine,

10 - X représente l'arginine et Y représente l'acide α -céto-isovalérique, à savoir l' α -céto-isovalérate d'arginine,

- X représente l'ornithine et Y représente l'acide α -céto-isovalérique, à savoir l' α -céto-isovalérate d'ornithine.

15 4. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, de composés de formule (I) dans laquelle :

- $n_1 = 1$, et $n_2 = 1$,

- X représente l'ornithine, Y représente l'acide α -céto-glutarique, et Z représente l'ornithine, à savoir l' α -céto-glutarate de di-ornithine,

20 - X représente l'arginine, Y représente l'acide α -céto-glutarique, et Z représente l'arginine, à savoir l' α -céto-glutarate de di-arginine,

- X représente l'ornithine, Y représente l'acide α -céto-glutarique, et Z représente la glutamine, à savoir l' α -céto-glutarate d'ornithine et de glutamine,

- X représente l'ornithine, Y représente l'acide α -céto-glutarique, et Z représente la spermidine, à savoir l' α -céto-glutarate d'ornithine et de spermidine.

25 5. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, de l' α -céto-glutarate de di-ornithine.

30 6. Utilisation selon la revendication 1, de composés de formule (I) dans laquelle :

- $n_1 = 0$ ou 1, et $n_2 = 1$,

- lorsque $n_1 = 1$, X représente un aminoacide naturel, tel que l'ornithine, l'arginine ou la glutamine,

35 - Y représente un cétoacide choisi parmi l'acide α -céto-glutarique, ou l'acide α -céto-butérique,

- Z représente une polyamine de formule (III) susmentionnée, telle que la cadavérine, la putrescine, la spermidine, la spermine ou l'agmatine.

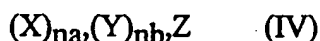
7. Utilisation selon la revendication 1 ou 6, du composé de formule (I) dans laquelle $n_1 = 0$, et $n_2 = 1$, Y représente l'acide α -cétoglutarique et Z représente la spermidine, à savoir l' α -cétoglutarate de spermidine

5 8. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 7, de composés se présentant sous forme de sels entre deux constituants X et Y, ou Y et Z, ou entre les trois constituants X, Y et Z.

10 9. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 8, de composés de formule (I) au sein desquels la proportion en poids des différents constituants est de préférence comprise entre 0,8 et 1,2, de sorte que la somme des proportions de chacun des constituants est égale à 2 dans un sel entre deux constituants, ou est égale à 3 dans un sel entre deux constituants.

15 10. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 9, de composés de formule (I) au sein desquels les différents constituants X et Y, ou Y et Z, ou X, Y et Z sont dans un rapport équimolaire, c'est-à-dire que chacun des constituants est dans une proportion en poids de 1, de sorte que la somme des proportions de chacun des constituants est égale à 2 dans un sel entre deux constituants X et Y, ou Y et Z, ou
20 est égale à 3 dans un sel entre les trois constituants X, Y et Z.

11. Composés de formule générale (IV) suivante :



dans laquelle :

25 - n_a et n_b représentent 0 ou 1, sous réserve que lorsque $n_a = 0$ alors $n_b = 1$, et que lorsque $n_b = 0$ alors $n_a = 1$,

- X représente un aminoacide naturel, notamment un aminoacide basique tel que l'ornithine, l'arginine, la lysine, ou l'histidine,

- Y représente un cétoacide de formule (II) suivante :



30 dans laquelle R représente un groupe alkyle ou acide alcanoïque, substitué ou non, d'environ 1 à environ 10 atomes de carbone, notamment un cétoacide de formule (II) dans laquelle lorsque R représente :

35

- CH_3 , ledit cétoacide est l'acide pyruvique,
- CH_2-CH_3 , ledit cétoacide est l'acide α -cétobutyrique,
- $CH(CH_3)_2$, ledit cétoacide est l'acide α -cétisovalérique,
- $CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, ledit cétoacide est l'acide α -ceto β -méthylvalérique,

- $-(CH_2)_2-COOH$, ledit cétoacide est l'acide α -cétoglutarique,
- $-(CH_2)_3-COOH$, ledit cétoacide est l'acide α -cétoadipique,

- Z représente une polyamine comprenant au moins deux fonctions amines primaires, secondaires ou tertiaires, espacée par une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée d'environ 3 à 10 atomes de carbone, notamment une polyamine de formule (III) suivante :



dans laquelle :

. n représente un nombre entier compris entre 4 et 5, et

* lorsque $n = 4$,

.. R_1 et R_2 représentent H,

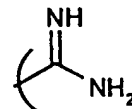
.. ou, R_1 représente H et R_2 représente $(CH_2)_3NH_2$,

.. ou, R_1 et R_2 représentent $(CH_2)_3NH_2$,

* lorsque $n = 5$,

.. R_1 et R_2 représentent H,

.. ou, R_1 représente H et R_2 représente un groupe de formule



notamment une polyamine choisie parmi la cadavérine, la putrescine, la spermidine, la spermine ou l'agmatine,

12. Composé selon la revendication 11, de formule générale (IV) dans laquelle $n_a = 0$ et $n_b = 1$, Y représente l'acide α -cétoglutarique, et Z représente la spermidine, à savoir l' α -cétoglutarate de spermidine.

13. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend un composé selon la revendication 11 ou 12, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/00545

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K31/195 A61K31/19 A61K31/13

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 320 146 A (WALSER) 16 March 1982 (1982-03-16) ----	
A	US 4 957 938 A (ANDERSON ET AL.) 2 January 1991 (1991-01-02) ----	
A	US 4 734 276 A (ZIEGLER) 29 March 1988 (1988-03-29) ----	
A	FR 3 533 M (LABORATOIRES JAKUES LOGEAS) 18 October 1965 (1965-10-18) cited in the application -----	

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 August 1999

Date of mailing of the international search report

23/08/1999

Name and mailing address of the ISA

Authorized officer

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/00545

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4320146 A	16-03-1982	US 4228099 A	14-10-1980
		AU 517505 B	06-08-1981
		AU 4515479 A	20-09-1979
		BE 874900 A	16-07-1979
		CA 1115729 A	05-01-1982
		DE 2910221 A	20-09-1979
		DK 110879 A,B,	18-09-1979
		FI 790901 A,B,	18-09-1979
		FR 2419723 A	12-10-1979
		GB 2017094 A,B	03-10-1979
		IE 48336 B	12-12-1984
		IT 1202904 B	15-02-1989
		JP 1204098 C	25-04-1984
		JP 54163518 A	26-12-1979
		JP 58038421 B	23-08-1983
		LU 81057 A	07-09-1979
		NL 7902136 A	19-09-1979
		SE 446724 B	06-10-1986
		SE 7902401 A	16-10-1979
US 4957938 A	18-09-1990	AT 91392 T	15-07-1993
		AU 627041 B	13-08-1992
		AU 5767390 A	03-01-1991
		CA 2019472 A	21-12-1990
		DE 69002201 T	05-01-1994
		EP 0405295 A	02-01-1991
		ES 2058687 T	01-11-1994
		JP 3031211 A	12-02-1991
US 4734276 A	29-03-1988	DE 3438455 A	26-06-1986
		CA 1261849 A	26-09-1989
		EP 0179390 A	30-04-1986
		JP 62042973 A	24-02-1987
FR 3533 M		BE 659813 A	17-08-1965

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR 99/00545

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 A61K31/195 A61k31/19 A61K31/13

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	n° des revendications visées
A	US 4 320 146 A (WALSER) 16 mars 1982 (16.03.82) ----	
A	US 4 957 938 A (ANDERSON ET AL.) 02 janvier 1991 (02.01.91) ----	
A	US 4 734 276 A (ZIEGLER) 29 mars 1988 (29.03.88) ----	
A	FR 3 533 M (LABORATOIRES JAKES LOGEAS) 18 octobre 1965 (18.10.65) cité dans la demande -----	

☐

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents.

☒

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe.

* Catégories spéciales de documents cités :

"A" document définissant l'état général de la technique, n'étant pas considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais après la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour permettre de comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche a été effectivement achevée

17 août 1999 (17.08.99)

Date d'expédition du rapport de recherche

23 août 1999 (23.08.99)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 99/00545

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 4320146 A	16-03-1982	US 4228099 A AU 517505 B AU 4515479 A BE 874900 A CA 1115729 A DE 2910221 A DK 110879 A,B, FI 790901 A,B, FR 2419723 A GB 2017094 A,B IE 48336 B IT 1202904 B JP 1204098 C JP 54163518 A JP 58038421 B LU 81057 A NL 7902136 A SE 446724 B SE 7902401 A	14-10-1980 06-08-1981 20-09-1979 16-07-1979 05-01-1982 20-09-1979 18-09-1979 18-09-1979 12-10-1979 03-10-1979 12-12-1984 15-02-1989 25-04-1984 26-12-1979 23-08-1983 07-09-1979 19-09-1979 06-10-1986 16-10-1979
US 4957938 A	18-09-1990	AT 91392 T AU 627041 B AU 5767390 A CA 2019472 A DE 69002201 T EP 0405295 A ES 2058687 T JP 3031211 A	15-07-1993 13-08-1992 03-01-1991 21-12-1990 05-01-1994 02-01-1991 01-11-1994 12-02-1991
US 4734276 A	29-03-1988	DE 3438455 A CA 1261849 A EP 0179390 A JP 62042973 A	26-06-1986 26-09-1989 30-04-1986 24-02-1987
FR 3533 M		BE 659813 A	17-08-1965